



SERVIER 410

* * * * *

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

* * * * *

Applicants: Lucile VAYSSE-LUDOT, et al.
Serial No.: 10/669,301
Filed : September 24, 2003
Title : Process for the industrial stnthesis of strontium ranelate and its hydrates.

* * * * *

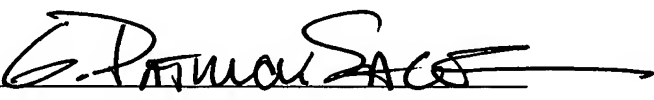
HON. COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
WASHINGTON, D.C. 20231

CLAIM TO PRIORITY AND FILING OF PRIORITY DOCUMENT
UNDER 37 CFR § 1.55 AND 35 USC § 119

Sir:

Herewith please find a certified copy of French priority application Serial No. 0211763 filed September 24, 2002, and certified translation thereof into English, the right of priority of which was claimed upon filing of the above-identified application, and which claim is hereby repeated.

Respectfully submitted,
THE FIRM OF HUESCHEN & SAGE

By: 
G. PATRICK SAGE, ATTORNEY

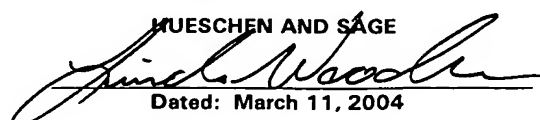
Dated: March 11, 2004.

Customer No. 25,666
500 Columbia Plaza
350 East Michigan Ave.
Kalamazoo, MI 49007
(616) 382-0030

Enclosures: Certified copy of French priority application Serial No. 0211763,
Certified translation thereof into English, and
Return postal card receipt.

CERTIFICATE OF MAILING UNDER 37 CFR 1.8(a)

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first-class mail in an envelope addressed to Commissioner of Patents and Trademarks, Alexandria, VA 22313-1450, on this date.

HUESCHEN AND SAGE

Dated: March 11, 2004

MAK 1031 1031
MAK 1031 1031
MAK 1031 1031

271-1031-1031

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 11763 filed on 24th September 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS 15th DAY OF OCTOBER 2003

A. P. Brown

A P BROWN



INPI

NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JUL. 2003

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/141102

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

First filing

INPI

National
Institute for
Industrial Property
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 94 86 54

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11354*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 24 SEPT. 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0211763 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 24 SEPT. 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 12911-P3			
Confirmation of a deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application <i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____ No. _____ Date _____	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date _____	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New process for the industrial synthesis of strontium ranelate and its hydrates			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ Country or organisation _____ No. _____ Date _____ <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

First filing

INPINational
Institute for
Industrial Property**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

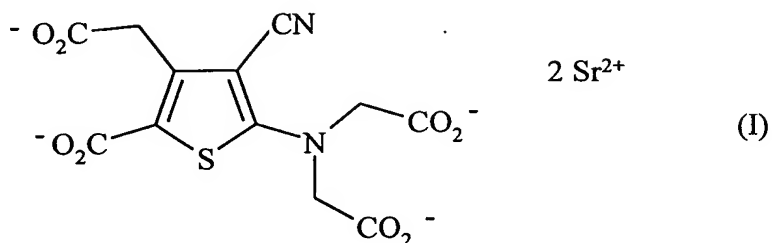
Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS			
DATE 24 SEPT. 2002			
PLACE 75 INPI PARIS			
NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0211763		DB 540 W /260899	
Your references for this file: (optional)		12911-P3	
6 AUTHORISED AGENT			
Surname		JAGUELIN-GUINAMANT	
Forename		Sylvie	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
7 INVENTOR(S)			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI [signature]	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.



The present invention relates to a process for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I) :



(the distrontium salt of 5-[bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid), and its hydrates.

Strontium ranelate has very valuable pharmacological and therapeutic properties, especially pronounced anti-osteoporotic properties, making this compound useful in the treatment of bone diseases.

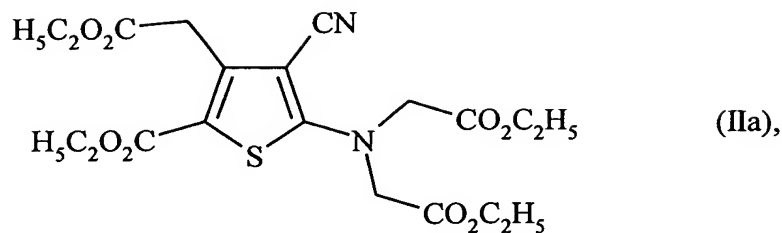
Strontium ranelate, its preparation and its therapeutic use have been described in the European Patent Specification EP 0 415 850.

However, industrial production of a compound such as strontium ranelate requires detailed study of all the reaction steps and of the selection of starting materials, reagents and solvents in order to obtain optimum yields.

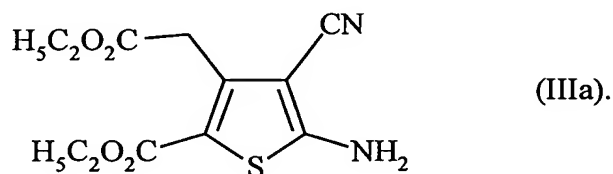
The Applicant has developed a synthesis process for strontium ranelate of formula (I) in which such conditions have been combined, resulting in the use of a whole group of especially valuable methods and procedures.

The Patent Specification EP 0 415 850 describes the synthesis of strontium ranelate starting from the ethyl tetraester of formula (IIa) :





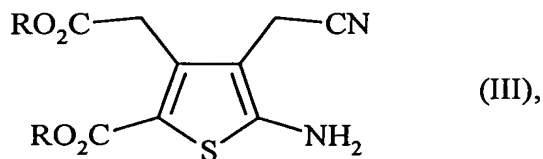
which is itself obtainable starting from the ethyl diester of formula (IIIa) :



Synthesis of the intermediate of formula (IIIa) has been described in the publication Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792 and in the publication J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46, by reaction between diethyl 3-oxoglutarate, malononitrile and sulphur in ethanol, in the presence of morpholine or diethylamine.

That process has the advantage of using readily accessible starting materials and of being simple to put into practice; however, when transferred to the scale of several hundred kilograms, it does not allow the compound of formula (IIIa) to be obtained in a yield greater than 70 %.

In order to synthesise strontium ranelate of formula (I) industrially, the Applicant has developed an effective industrial synthesis process allowing the intermediate of formula (III) :

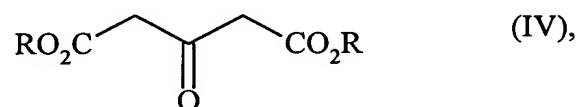


wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,



to be obtained with a purity greater than 97 % and in a yield of 77 %, which is reproducible on an industrial scale.

More specifically, the industrial synthesis of the diester of formula (III) which has been developed by the Applicant for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I) uses, as starting material, the compound of formula (IV) :



wherein R is as defined hereinbefore,

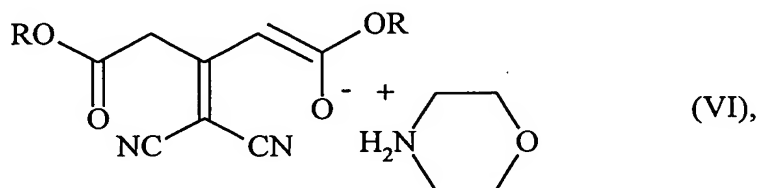
which is reacted with malononitrile of formula (V) :



in methanol,

in the presence of morpholine in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (IV),

to yield the compound of formula (VI) :



wherein R is as defined hereinbefore,

which is then reacted with sulphur in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (IV);

the reaction mixture is then heated at reflux;



and the compound of formula (III) thereby obtained is isolated by precipitation in the presence of water, followed by filtration.

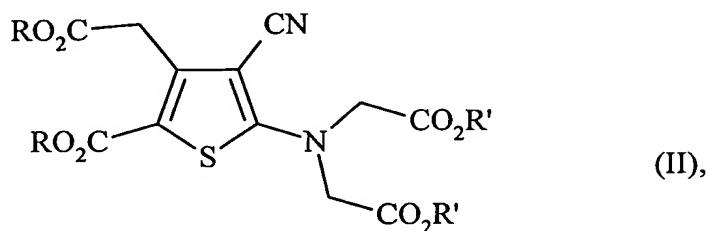
The process, accordingly improved by the use of these very specific conditions, and especially by the intermediate formation of the compound of formula (VI), which can, if desired, be isolated, allows the compound of formula (III) to be obtained with excellent purity and in a yield of at least 77 % which is reproducible on the scale of several hundred kilograms, which represents a major gain in yield in view of the large tonnages of strontium ranelate produced.

The amount of methanol is preferably from 1 to 3 ml per gram of compound of formula (IV).

The temperature of reaction between the compounds of formulae (IV) and (V) is preferably less than 50°C.

The reaction time at reflux after addition of the sulphur is preferably from 1 hour 30 minutes to 3 hours.

The second step in the process for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I) developed by the Applicant comprises converting the compound of formula (III) into the compound of formula (II) :



wherein R is as defined hereinbefore and R' represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group.

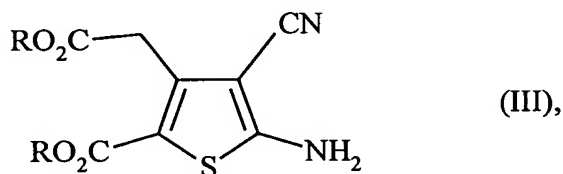


The journal Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792, describes obtaining the compound of formula (IIa), a particular case of the compounds of formula (II) wherein R = R' = ethyl), by reacting 5-amino-3-(carboxymethyl)-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid with ethyl bromoacetate, in the presence of potassium carbonate, followed by isolation in a highly dilute aqueous-organic medium.

However, the low yield of that reaction (65 %), the large amount of aqueous saline waste generated by that reaction and, above all, the very long reaction time (5 days) have completely precluded the use of that reaction on an industrial scale.

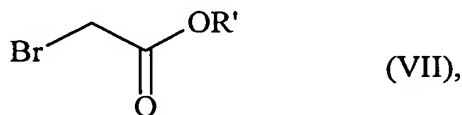
In order to synthesise strontium ranelate of formula (I) industrially, the Applicant has developed a simple industrial synthesis process which allows the compound of formula (II) to be obtained in a very good yield, with a considerably shorter reaction time and excellent purity and in which the aqueous saline waste is completely avoided.

More specifically, the industrial synthesis of the tetraester of formula (II) which has been developed by the Applicant for the synthesis of strontium ranelate of formula (I) uses, as starting material, the compound of formula (III) :



wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

which is reacted with a compound formula (VII) :

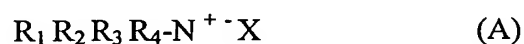


wherein R' represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,



in the presence of a catalytic amount of a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound,
and in the presence of potassium carbonate,
at the reflux of an organic solvent;
the reaction mixture is subsequently filtered;
5 the mixture is then concentrated by distillation;
a co-solvent is then added,
and the reaction mixture is cooled and filtered
to yield, after drying of the powder thereby obtained, the compound of formula (II).

10 A C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound is understood to be a compound of
formula (A) or a mixture of compounds of formula (A) :



wherein R₁ represents a (C₁-C₆)alkyl group, R₂, R₃ and R₄, which are the same or different,
each represent a (C₈-C₁₀)alkyl group, and X represents a halogen atom.

15 C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compounds to which preference is given are the
catalysts Adogen 464[®] and Aliquat 336[®].

Surprisingly, only the use of a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound allows the
compound of formula (I) to be obtained both with a greatly reduced reaction time and with
very good selectivity, in contrast to other types of quaternary ammonium compounds, as
the following Table shows :



Catalyst	Duration of reaction	Content of reaction mixture
Tetrabutylammonium hydrogen sulphate (TBAHS)	12 hours	92 %
N,N-bis(2-hydroxyethyl)-N-methyl 1-dodecanaminium bromide	18 hours	82 %
Adogen 464 [®]	5 hours	96 %
Aliquat 336 [®]	4 hours	95 %

Furthermore, the somewhat simplified isolation (the precipitation step followed by filtration has been replaced by simple filtration of the reaction mixture) allows, by virtue of the particular conditions developed, the compound of formula (II) to be obtained not only in a very good yield (89 %) but also with excellent purity (greater than 98 %), whilst avoiding the burden on the environment that the aqueous saline waste represented.

- The amount of potassium carbonate is preferably from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).
- The amount of compound of formula (VII) is preferably from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).
- The initial volume of organic solvent is preferably from 6 to 12 ml per gram of compound of formula (III).
- The organic solvents that are preferred for the reaction are acetone and acetonitrile.
- The co-solvent that is preferred for isolation is methanol.



The third and final step in the process for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I) developed by the Applicant comprises converting the tetraester of formula (II) into the distrontium salt of the corresponding tetraacid.

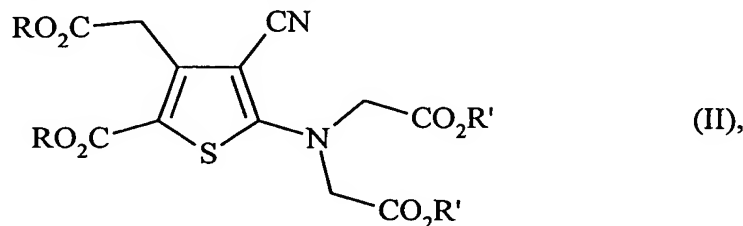
The Patent Specification EP 0 415 850 describes three methods for that conversion. The third of the methods described, which comprises heating the compound of formula (IIa), a particular case of the compounds of formula (II), in an aqueous alcoholic medium, with strontium hydroxide, and then distilling off the ethanol and isolating the compound of formula (I) by precipitation, has the advantage of being extremely simple to perform.

However, whilst operating under the conditions described for that third method, the Applicant has obtained strontium ranelate only in a yield of 80 % and with a purity of 87 %.

In view of the fact that strontium ranelate is insoluble in most solvents, its subsequent purification is extremely laborious. Such a method has therefore been incompatible with use of the strontium ranelate as a pharmaceutical active ingredient, which requires a purity greater than or equal to 98 %.

The Applicant has developed an industrial synthesis process allowing strontium ranelate to be obtained not only with excellent chemical purity so that it does not require further treatment before being used as a pharmaceutical active ingredient but also in an excellent yield.

More specifically, the final step in the process for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I) developed by the Applicant uses the compound of formula (II) :





wherein R and R', which are the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, R preferably representing a methyl group and R' preferably representing a methyl or ethyl group,

which is reacted with strontium hydroxide in an amount greater than or equal to 2 mol per mol of compound of formula (II),

at the reflux of water,

for at least 5 hours;

the precipitate obtained is then filtered off whilst hot;

the cake obtained is washed with boiling water

to yield, after drying of the powder thereby obtained, the compound of formula (I) and its hydrates.

- Surprisingly, replacement of the ethanol/water mixture by water alone dramatically improves not only the purity of the strontium ranelate obtained but also the yield.
- Moreover, dispensing with the ethanol distillation step further simplifies the process.

The amount of water in the reaction mixture is preferably greater than or equal to 8 ml per gram of compound of formula (II).

The amount of strontium hydroxide is preferably from 2 to 2.5 mol per mol of compound of formula (II).

The Examples hereinbelow illustrate the invention but do not limit it in any way.

Examples 1A and 1B illustrate the first step in the Applicant's process for the industrial synthesis of strontium ranelate; Examples 2A, 2B, 2C and 2D illustrate the second step in that process; finally, Example 3 illustrates the third and last step in that process.



EXAMPLE 1A : Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophene-carboxylate

Introduce into a reactor 400 kg of dimethyl 3-oxoglutarate, 158 kg of malononitrile and 560 litres of methanol and then, whilst maintaining the temperature of the reaction mixture
5 below 40°C, 199.6 kg of morpholine.

Then introduce 73.6 kg of sulphur and subsequently bring the mixture to reflux.

After reacting for 2 hours, stop refluxing and add water until precipitation occurs. Filter off the precipitate obtained, wash it and dry it.

Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is thereby
10 obtained in a yield of 77 % and with a chemical purity of 98 %.

EXAMPLE 1B : Methyl 5-amino-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophene-carboxylate

Introduce into a reactor 400 kg of dimethyl 3-oxoglutarate, 158 kg of malononitrile and 560 litres of methanol and then, whilst maintaining the temperature of the reaction mixture
15 below 40°C, 199.6 kg of morpholine.

The compound of formula (VII) thereby obtained, or the addition salt of methyl 3-(dicyanomethylene)-5-hydroxy-5-methoxy-4-pentenoate with morpholine, is isolated by filtration after cooling of the mixture and is then reacted with 73.6 kg of sulphur in methanol.

20 The mixture is then brought to reflux.

After reacting for 2 hours, stop refluxing and add water until precipitation occurs. Filter off the precipitate obtained, wash it and dry it.



EXAMPLE 2A : Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

Introduce into a reactor 400 kg of 5-amino-3-(carboxymethyl)-4-cyano-2-thiophene-carboxylic acid, 478 kg of potassium carbonate, 2810 litres of acetone, 16 kg of Adogen 464[®] and 529.6 kg of methyl bromoacetate.

Bring the temperature to 60°C. After refluxing for 5 hours, cool the reaction mixture and then filter it. Concentrate the filtrate obtained.

Add methanol; cool and filter the suspension obtained, and then dry the powder.

Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is thereby obtained in a yield greater than 85 % and with a chemical purity greater than 98 %.

EXAMPLE 2B : Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is obtained in the same manner as Example 1, but replacing Adogen 464[®] by Aliquat 336[®].

EXAMPLE 2C : Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

Methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is obtained in the same manner as Example 1, but replacing the acetone by acetonitrile.



EXAMPLE 2D : Methyl 5-[bis(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate

5 Methyl 5-[bis(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate is obtained in the same manner as Example 1, but replacing the 529.6 kg of methyl bromoacetate by 578.1 kg of ethyl bromoacetate.

EXAMPLE 3 : 5-[Bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid distrontium salt octahydrate

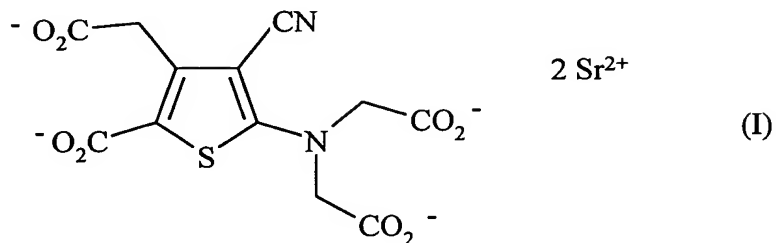
10 Introduce into a reactor 770 kg of strontium hydroxide and 5,500 litres of water and then 550 kg of methyl 5-[bis(2-methoxy-2-oxoethyl)amino]-4-cyano-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-thiophenecarboxylate. Heat to reflux and continue refluxing for a minimum of 5 hours; then filter the reaction mixture whilst hot, wash the cake with boiling water and dry the powder obtained.

15 5-[Bis(carboxymethyl)amino]-3-carboxymethyl-4-cyano-2-thiophenecarboxylic acid distrontium salt octahydrate is thereby obtained in a yield of 96 % and with a chemical purity of 98 %.



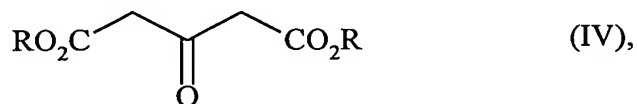
CLAIMS

1. Process for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I) :



and its hydrates,

5 characterised in that the compound of formula (IV) :



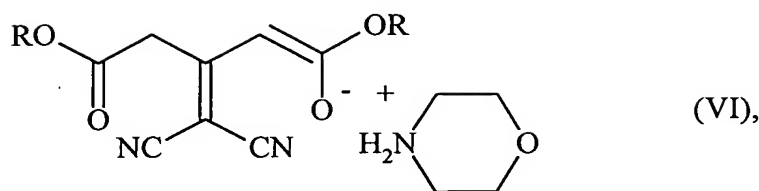
wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

is reacted with malononitrile of formula (V) :



10 in methanol,
in the presence of morpholine in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of
formula (IV),
to yield the compound of formula (VI) :





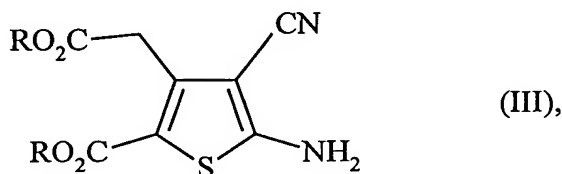
wherein R is as defined hereinbefore,

which is then reacted with sulphur in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (IV);

5 the reaction mixture is then heated at reflux;

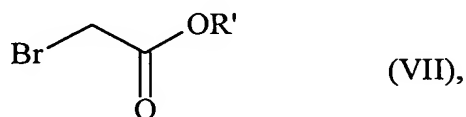
and the compound thereby obtained is isolated by precipitation in the presence of water, followed by filtration,

to yield the compound of formula (III) :



10 wherein R is as defined hereinbefore,

which is reacted with a compound of formula (VII) :



in the presence of a catalytic amount of a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound, and in the presence of potassium carbonate,

15 at the reflux of an organic solvent;

the reaction mixture is subsequently filtered;

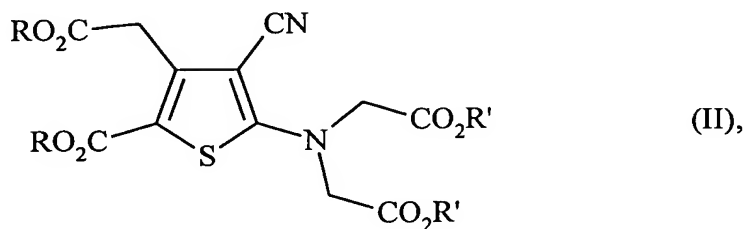
the mixture is then concentrated by distillation;

a co-solvent is then added,

and the reaction mixture is cooled and filtered



to yield, after drying of the powder thereby obtained, the compound of formula (II) :



wherein R and R' are as defined hereinbefore,

which is reacted with strontium hydroxide in an amount greater than or equal to 2 mol per
5 mol of compound of formula (II),

at the reflux of water,

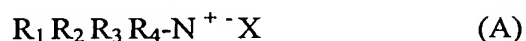
for at least 5 hours;

the precipitate obtained is then filtered off whilst hot;

the cake obtained is washed with boiling water

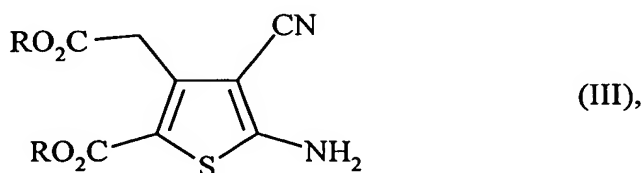
10 to yield, after drying of the powder thereby obtained, the compound of formula (I) and its
hydrates,

it being understood that a C₈-C₁₀-type quaternary ammonium compound is a compound of
formula (A) or a mixture of compounds of formula (A) :



15 wherein R₁ represents a (C₁-C₆)alkyl group, R₂, R₃ and R₄, which are the same or different,
each represent a (C₈-C₁₀)alkyl group, and X represents a halogen atom.

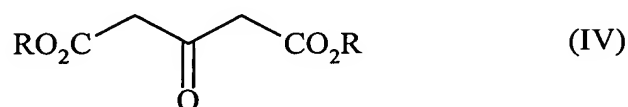
2. Process for the industrial synthesis of compounds of formula (III) :





wherein R represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

characterised in that the compound of formula (IV) :



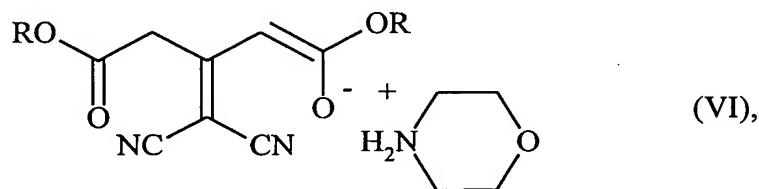
is reacted with malononitrile of formula (V) :



in methanol,

in the presence of morpholine in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (IV),

to yield the compound of formula (VI) :



wherein R is as defined hereinbefore,

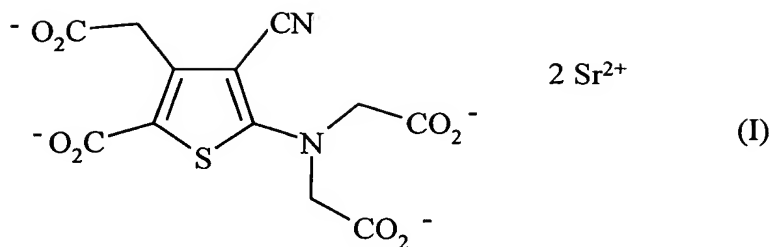
which is then reacted with sulphur in an amount greater than 0.95 mol per mol of compound of formula (IV);

the reaction mixture is then heated at reflux;

and the compound of formula (III) thereby obtained is isolated by precipitation in the presence of water, followed by filtration.

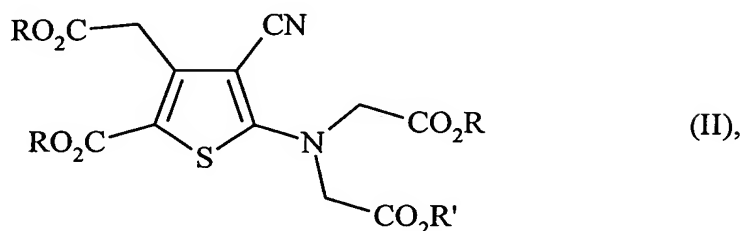
3. Process for the industrial synthesis of strontium ranelate of formula (I) :





and its hydrates,

characterised in that the compound of formula (II) :



- 5 wherein R and R', which are the same or different, each represent a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,

is reacted with strontium hydroxide in an amount greater than or equal to 2 mol per mol of compound of formula (II),

at the reflux of water,

- 10 for at least 5 hours;

the precipitate obtained is then filtered off whilst hot;

the cake obtained is washed with boiling water

to yield, after drying of the powder thereby obtained, the compound of formula (I) and its hydrates.

- 15 4. Synthesis process according to either claim 1 or claim 2, characterised in that the amount of methanol used in the synthesis of the compound of formula (III) is from 1 to 3 ml per gram of compound of formula (IV).



5. Synthesis process according to any one of claims 1, 2 and 4, characterised in that the temperature of reaction between the compounds of formulae (IV) and (V) is less than 50°C.
- 5 6. Synthesis process according to any one of claims 1, 2, 4 and 5, characterised in that the refluxing time for the reaction between the compound of formula (VI) and sulphur is between 1 hour 30 minutes and 3 hours.
7. Synthesis process according to claim 1, characterised in that the amount of potassium carbonate used in the synthesis of the compound of formula (II) is from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).
- 10 8. Synthesis process according to either claim 1 or claim 7, characterised in that the amount of compound of formula (VII) is from 2 to 3 mol per mol of compound of formula (III).
- 15 9. Synthesis process according to any one of claims 1 and 6 and 8, characterised in that the initial volume of organic solvent used in the reaction of the compound of formula (III) with the compound of formula (VII) is from 6 to 12 ml per gram of compound of formula (III).
10. Synthesis process according to any one of claims 1 and 6 to 9, characterised in that the organic solvent used in the reaction of the compound of formula (III) with the compound of formula (VII) is acetone or acetonitrile.
- 20 11. Synthesis process according to any one of claims 1 and 6 to 10, characterised in that that the co-solvent used in the isolation of the compound of formula (II) is methanol.
12. Synthesis process according to any one of claims 1 and 6 to 11, characterised in that the compound of formula (II) obtained has a chemical purity greater than 98 %.



13. Synthesis process according to either claim 1 or claim 3, characterised in that the amount of water used in the reaction of the compound of formula (II) with strontium hydroxide is greater than or equal to 8 ml per gram of compound of formula (II).
- 5 14. Synthesis process according to any one of claims 1, 3 and 13, characterised in that the amount of strontium hydroxide is from 2 to 2.5 mol per mol of compound of formula (II).
15. Synthesis process according to any one of claims 1, 3 and 7 to 14, characterised in that R represents a methyl group and R' represents a methyl or ethyl group.



Received on 10/10/02

INPI

National
Institute for
Industrial Property

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 / 1

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (<i>optional</i>)		12911-P3	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0211763	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New process for the industrial synthesis of strontium ranelate and its hydrates			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		VAYSSE-LUDOT	
Forenames		Lucile	
Address	Street	150, route de Rançon	
	Postal code and town	76490	SAINT-WANDRILLE-RANCON (France)
Belonging company (<i>optional</i>)			
Surname		LECOUVE	
Forenames		Jean-Pierre	
Address	Street	93, rue du Docteur Vigné	
	Postal code and town	76000	LE HAVRE (France)
Belonging company (<i>optional</i>)			
Surname		LANGLOIS	
Forenames		Pascal	
Address	Street	3, allée du Bassin	
	Postal code and town	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (France)
Belonging company (<i>optional</i>)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) 24 September 2002 [signature] Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.





BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 20 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES PIÈCES DATE 24 SEPT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 24 SEP. 2002 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 12911-P3			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium et de ses hydrates			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



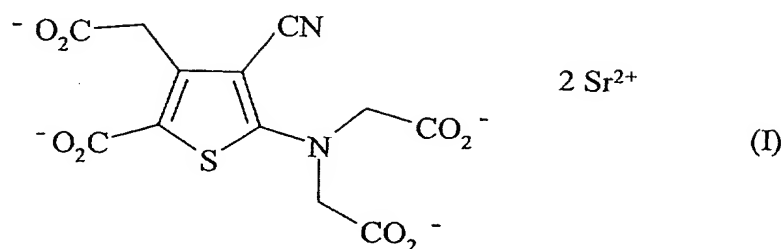
BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 24 SEPT 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0211763 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		12911-P3	
6 MANDATAIRE			
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.60.00	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La présente invention concerne un procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :



ou sel distronique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, et de ses hydrates.

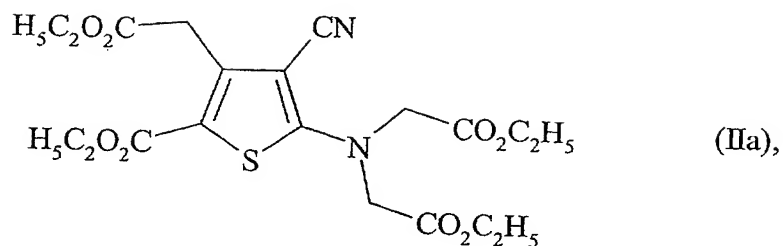
Le ranélate de strontium possède des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques très intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui rendent ce composé utile dans le traitement des maladies osseuses.

Le ranélate de strontium, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0415 850.

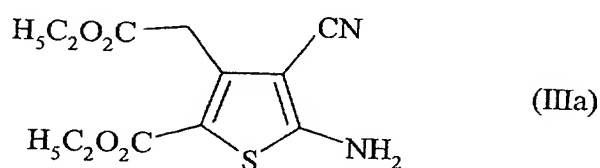
Toutefois, la préparation industrielle d'un dérivé tel que le ranélate de strontium nécessite une étude approfondie de toutes les étapes réactionnelles, du choix des matières premières, des réactifs, et des solvants permettant d'obtenir les rendements optima.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse du ranélate de strontium de formule (I) dans lequel ces conditions ont été réunies par l'utilisation d'un ensemble de techniques et procédés particulièrement intéressants.

Le brevet EP 0415 850 décrit l'accès au ranélate de strontium à partir du tétraester éthylique de formule (IIa) :



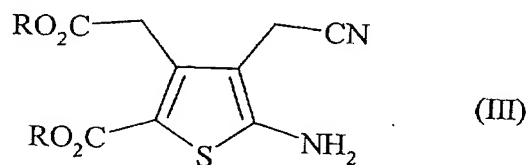
lui-même accessible à partir du diester éthylique de formule (IIIa) :



L'accès à l'intermédiaire de formule (IIIa) a été décrit dans la publication Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792 et dans la publication J. Chem. Tech. Biotechnol. 1990, 47, pp. 39-46, par réaction entre le 3-oxoglutarate de diéthyle, le malononitrile et le soufre, dans l'éthanol, en présence de morpholine ou de diéthylamine.

Ce procédé présente l'avantage d'utiliser des matières premières aisément accessibles, et d'être simple à mettre en œuvre, mais, transposé à l'échelle de quelques centaines de kg, il ne permet pas d'obtenir le composé de formule (IIIa) avec un rendement supérieur à 70 %.

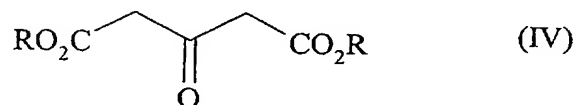
La Demanderesse, pour synthétiser industriellement le ranélate de strontium de formule (I), a mis au point un procédé de synthèse industriel performant, permettant d'obtenir l'intermédiaire de formule (III) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

avec une pureté supérieure à 97 % et un rendement au moins égal à 77 %, reproductible à l'échelle industrielle.

Plus spécifiquement, la synthèse industrielle du diester de formule (III), mise au point par la Demanderesse pour la synthèse industrielle du ranélate de strontium de formule (I), met en œuvre comme matière première le composé de formule (IV) :

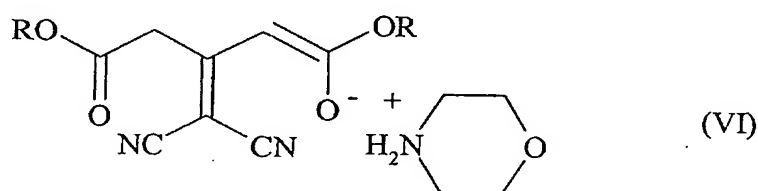


dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on met en réaction avec le malononitrile de formule (V) :



10 dans le méthanol,
en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),
pour conduire au composé de formule (VI) :



15 dans laquelle R est tel que défini précédemment,
que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),
que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,
et que l'on isole le composé de formule (III) ainsi obtenu par précipitation en présence
20 d'eau, suivie d'une filtration.

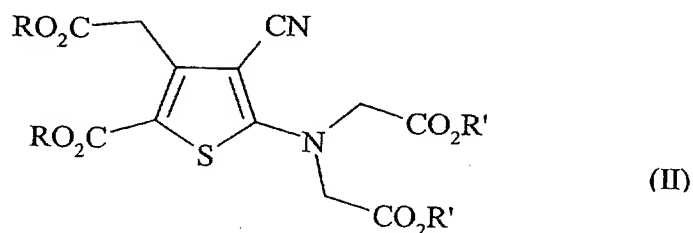
Le procédé, ainsi amélioré par l'utilisation de ces conditions très spécifiques, et notamment par la formation intermédiaire du composé de formule (VI), éventuellement isolable, permet d'obtenir le composé de formule (III) avec une excellente pureté et un rendement reproductible à l'échelle de quelques centaines de kg et au moins égal à 77 %, ce qui représente un gain de rendement capital, compte-tenu des tonnages importants de ranélate de strontium produits.

De façon préférentielle, la quantité de méthanol est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (IV).

La température de réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est de préférence inférieure à 50°C.

Le temps de réaction au reflux après addition du soufre est préférentiellement compris entre 1 h 30 et 3 h.

La deuxième étape du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) mis au point par la Demanderesse consiste à transformer le composé de formule (III) en composé de formule (II) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment, et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié.

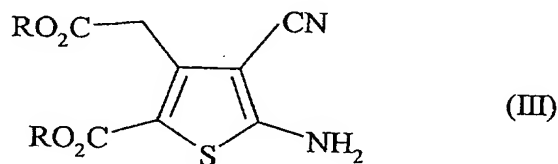
Le journal Bull. Soc. Chim. France 1975, pp. 1786-1792, décrit l'obtention du dérivé de formule (IIa), cas particulier des composés de formule (II) pour lequel R = R' = éthyle, par

réaction de l'acide 5-amino-3-(carboxyméthyl)-4-cyano-2-thiophénecarboxylique avec le bromoacétate d'éthyle, en présence de carbonate de potassium, suivie d'un isolement en milieu hydro-organique très dilué.

Cependant, le faible rendement de cette réaction (65 %), la grande quantité de rejets aqueux salins générée par cette réaction, et surtout le temps de réaction très important (5 jours), étaient totalement dissuasifs quant à l'utilisation de cette réaction à l'échelle industrielle.

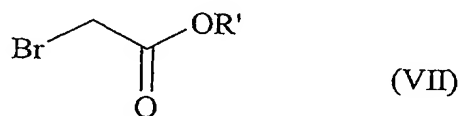
La Demanderesse, pour synthétiser industriellement le ranélate de strontium de formule (I), a mis au point un procédé de synthèse industriel simple, permettant d'obtenir le composé de formule (II) avec un très bon rendement, un temps de réaction considérablement plus court et une pureté excellente, et dans lequel les rejets aqueux salins sont complètement supprimés.

Plus spécifiquement, la synthèse industrielle du tétraester de formule (II), mise au point par la Demanderesse pour la synthèse du ranélate de strontium de formule (I), met en œuvre le composé de formule (III) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

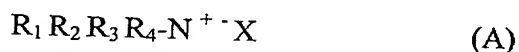
que l'on met en réaction avec un composé de formule (VII) :



dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀,
 et de carbonate de potassium,
 au reflux d'un solvant organique,
 que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,
 5 puis que l'on concentre le milieu par distillation,
 que l'on ajoute ensuite un cosolvant,
 refroidit et filtre le mélange réactionnel,
 pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (II).

10 Par ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀, on entend un composé de formule (A) ou un
 mélange de composés de formule (A) :



dans laquelle R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆), R₂, R₃ et R₄, identiques ou
 différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₈-C₁₀), et X représente un atome
 d'halogène.

15 Les ammoniums quaternaires de type C₈-C₁₀ préférés sont les catalyseurs Adogen 464® et
 Aliquat 336®.

20 De façon surprenante, seule l'utilisation d'un ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀ permet
 l'obtention du composé de formule (II) à la fois avec un temps de réaction très réduit et
 avec une très bonne sélectivité, à la différence d'autres types d'ammoniums quaternaires,
 comme le montre le tableau suivant :

Catalyseur	Durée de réaction	Titre du milieu réactionnel
Tétrabutylammoniumhydrogénosulfate (TBAHS)	12 h	92 %
Bromure de N,N-bis(2-hydroxyéthyl)-N-méthyl 1-dodécaminium	18 h	82 %
Adogen 464 [®]	5 h	96 %
Aliquat 336 [®]	4 h	95 %

De plus, l'isolement, pourtant simplifié (l'étape de précipitation suivie d'une filtration a été remplacée par une simple filtration du mélange réactionnel) permet, grâce aux conditions particulières qui ont été mises au point, d'obtenir le composé de formule (II), non seulement avec un très bon rendement (89 %), mais également avec une pureté excellente (supérieure à 98 %), et en supprimant la charge environnementale que représentaient les rejets aqueux salins.

- La quantité de carbonate de potassium est préférentiellement comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
- La quantité de composé de formule (VII) est préférentiellement comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
- Le volume initial de solvant organique est préférentiellement compris entre 6 et 12 ml par gramme de composé de formule (III).
- Les solvants organiques préférés pour la réaction sont l'acétone et l'acétonitrile.
- Le cosolvant préféré pour l'isolement est le méthanol.

La troisième et dernière étape du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) mis au point par la Demanderesse consiste à transformer le tétraester de formule (II) en sel distrontique du tétracide correspondant.

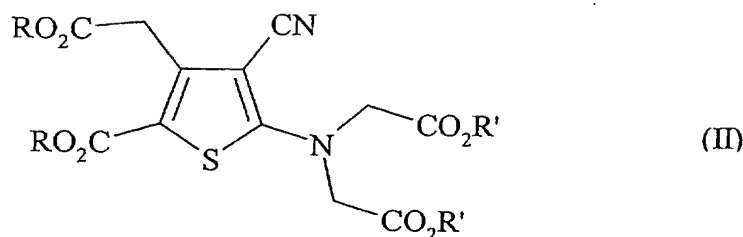
5 Le brevet EP 0415 850 décrit trois méthodes pour cette transformation. La troisième des méthodes décrites, qui consiste à chauffer le composé de formule (IIa), cas particulier des composés de formule (II), en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de strontium, puis à distiller l'éthanol et à isoler le composé de formule (I) par précipitation, présente l'avantage d'être extrêmement simple à mettre en œuvre.

10 Cependant, en opérant dans les conditions décrites pour cette troisième méthode, la Demanderesse n'a obtenu le ranélate de strontium qu'avec un rendement de 80 % et une pureté de 87 %.

15 Or, le ranélate de strontium étant insoluble dans la plupart des solvants, sa purification ultérieure est extrêmement laborieuse. Une telle méthode était donc incompatible avec l'utilisation du ranélate de strontium comme principe actif pharmaceutique, qui nécessite une pureté supérieure ou égale à 98 %.

La Demanderesse a mis au point un procédé de synthèse industriel permettant l'obtention du ranélate de strontium, non seulement avec une pureté chimique excellente, ne nécessitant pas de retraitement avant son utilisation comme principe actif pharmaceutique, mais également avec un rendement excellent.

20 Plus spécifiquement, l'étape finale du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) mis au point par la Demanderesse met en œuvre le composé de formule (II) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, R représentant de préférence le groupement méthyle, et R' représentant de préférence un groupement méthyle ou éthyle,

- 5 que l'on met en réaction avec de l'hydroxyde de strontium en quantité supérieure ou égale à 2 moles par mole de composé de formule (II),
 au reflux de l'eau,
 pendant au moins 5 heures,
 puis que l'on filtre le précipité obtenu à chaud,
- 10 que l'on lave le gâteau obtenu avec de l'eau bouillante,
 pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I) et à ses hydrates.
- De façon surprenante, le remplacement du mélange éthanol / eau par l'eau seule améliore de façon drastique, non seulement la pureté du ranélate de strontium obtenu,
 - 15 mais encore le rendement.
 - D'autre part, la suppression de l'étape de distillation de l'éthanol simplifie encore le procédé.

La quantité d'eau dans le mélange réactionnel est préférentiellement supérieure ou égale à 8 ml par gramme de composé de formule (II).

- 20 La quantité d'hydroxyde de strontium est préférentiellement comprise entre 2 et 2,5 moles par mole de composé de formule (II).

Les exemples ci-dessous illustrent l'invention, mais ne la limitent en aucune façon.

Les exemples 1A et 1B illustrent la première étape du procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium par la Demanderesse ; les exemples 2A, 2B, 2C et 2D, la deuxième étape de ce procédé ; enfin, l'exemple 3 illustre la troisième et dernière étape de ce procédé.

5 **EXEMPLE 1A : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.**

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

10 Charger ensuite 73,6 kg de soufre, puis amener le mélange au reflux.

Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

Le 5-amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle est ainsi obtenu avec un rendement de 77 % et une pureté chimique de 98 %.

15 **EXEMPLE 1B : 5-Amino-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.**

Charger dans un réacteur 400 kg de 3-oxoglutarate de diméthyle, 158 kg de malononitrile et 560 l de méthanol, puis, en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 40°C, 199,6 kg de morpholine.

20 Le composé de formule (VII) ainsi obtenu, ou sel d'addition du 3-(dicyanométhylène)-5-hydroxy-5-méthoxy-4-penténoate de méthyle avec la morpholine, est isolé par filtration après refroidissement du milieu, puis mis en réaction dans le méthanol avec 73,6 kg de

soufre.

Le mélange est ensuite amené au reflux.

Après 2 h de réaction, couper le reflux, ajouter de l'eau jusqu'à précipitation. Filtrer le précipité obtenu, le laver et le sécher.

5 **EXEMPLE 2A : 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.**

Dans un réacteur, charger 400 kg d'acide 5-amino-3-(carboxyméthyl)-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, 478 kg de carbonate de potassium, 2810 l d'acétone, 16 kg d'Adogen 464[®] et 529,6 kg de bromoacétate de méthyle.

10 Amener la température à 60°C. Après 5 h de reflux, refroidir le mélange réactionnel, puis le filtrer. Concentrer le filtrat obtenu.

Ajouter du méthanol, refroidir et filtrer la suspension obtenue, puis sécher la poudre.

15 Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle est ainsi obtenu avec un rendement supérieur à 85 % et une pureté chimique supérieure à 98 %.

EXEMPLE 2B : 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.

20 Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant l'Adogen 464[®] par l'Aliquat 336[®].

EXEMPLE 2C: 5-[Bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.

Le 5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène
carboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant
5 l'acétone par l'acétonitrile.

EXEMPLE 2D: 5-[Bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophénecarboxylate de méthyle.

Le 5-[bis(2-éthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène
carboxylate de méthyle est obtenu de la même façon que dans l'exemple 1, en remplaçant
10 les 529,6 kg de bromoacétate de méthyle par 578,1 kg de bromoacétate d'éthyle.

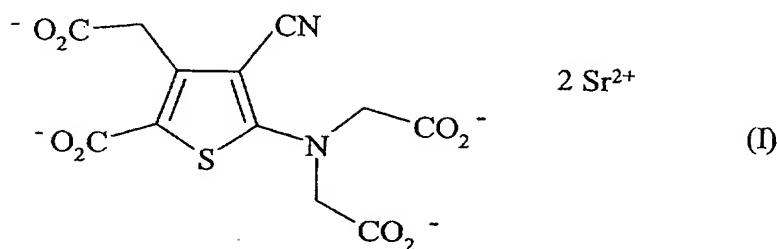
EXEMPLE 3: Sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique, octahydrate.

Charger dans un réacteur 770 kg d'hydroxyde de strontium et 5 500 l d'eau, puis 550 kg de
5-[bis(2-méthoxy-2-oxoéthyl)amino]-4-cyano-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-thiophène
15 carboxylate de méthyle. Porter au reflux et maintenir le reflux pendant 5 heures minimum,
puis filtrer le mélange réactionnel à chaud, laver le gâteau par de l'eau bouillante, et sécher
la poudre obtenue.

L'octahydrate du sel distrontique de l'acide 5-[bis(carboxyméthyl)amino]-3-carboxyméthyl-4-cyano-2-thiophénecarboxylique est ainsi obtenu avec un rendement de
20 96% et une pureté chimique de 98 %.

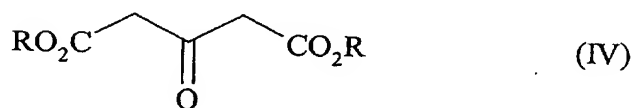
REVENDEICATIONS

1. Procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :



et de ses hydrates,

- 5 caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (IV) :

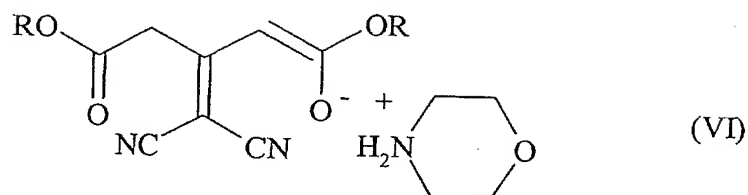


dans laquelle R représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

avec le malononitrile de formule (V) :



- 10 dans le méthanol,
 en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de
 formule (IV),
 pour conduire au composé de formule (VI) :



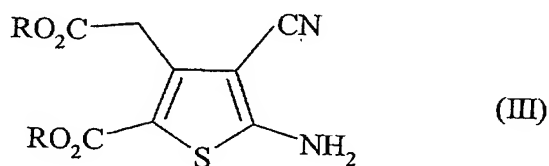
dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),

5 que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,

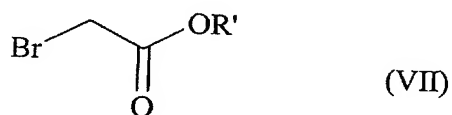
et que l'on isole le composé ainsi obtenu par précipitation en présence d'eau, suivie d'une filtration,

pour conduire au composé de formule (III) :



10 dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on met en réaction avec un composé de formule (VII) :



en présence d'une quantité catalytique d'un ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀, ,
et de carbonate de potassium,

15 au reflux d'un solvant organique,

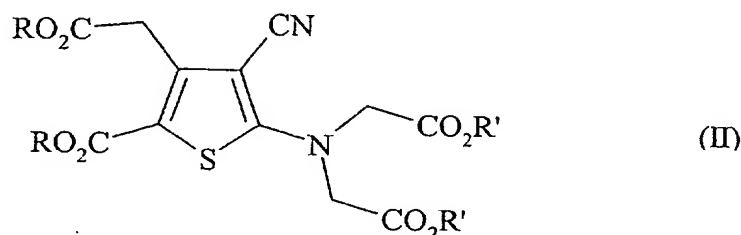
que l'on filtre ensuite le mélange réactionnel,

puis que l'on concentre le milieu par distillation,

que l'on ajoute ensuite un cosolvant,

refroidit et filtre le mélange réactionnel,

pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (II) :



dans laquelle R et R' sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec de l'hydroxyde de strontium en quantité supérieure ou égale à 2 moles par mole de composé de formule (II),
au reflux de l'eau,

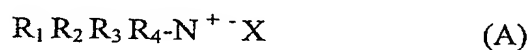
pendant au moins 5 heures,

puis que l'on filtre le précipité obtenu à chaud,

que l'on lave le gâteau obtenu avec de l'eau bouillante,

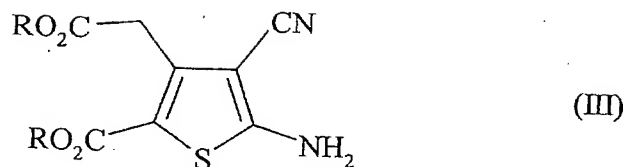
pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I) et à ses hydrates,

étant entendu que par ammonium quaternaire de type C₈-C₁₀, on entend un composé de formule (A) ou un mélange de composés de formule (A) :



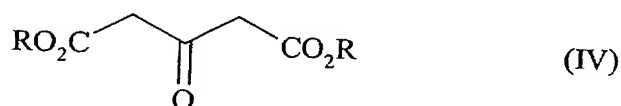
dans laquelle R₁ représente un groupement alkyle (C₁-C₆), R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₈-C₁₀), et X représente un atome d'halogène.

2. Procédé de synthèse industriel des composés de formule (III) :



dans laquelle R représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (IV) :



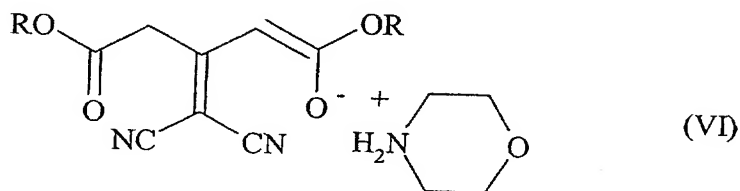
5 avec le malononitrile de formule (V) :



dans le méthanol,

en présence de morpholine en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),

10 pour conduire au composé de formule (VI) :



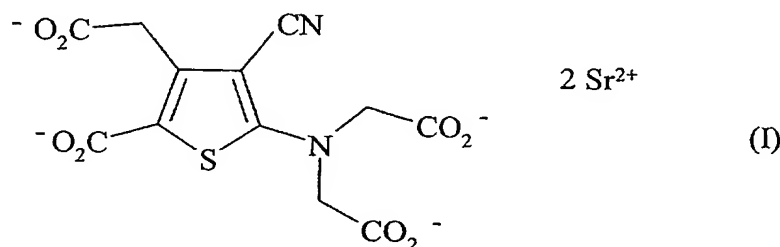
dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on met ensuite en réaction avec du soufre en quantité supérieure à 0,95 mole par mole de composé de formule (IV),

15 que l'on chauffe ensuite le mélange réactionnel au reflux,

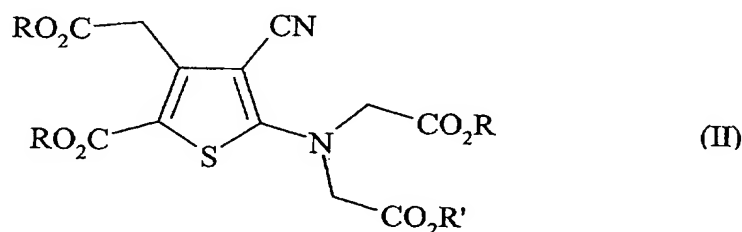
et que l'on isole le composé de formule (III) ainsi obtenu par précipitation en présence d'eau suivie d'une filtration.

3. Procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium de formule (I) :



5 et de ses hydrates,

caractérisé en ce que l'on met en réaction le composé de formule (II) :



dans laquelle R et R', identiques ou différents, représentent chacun un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 10 avec de l'hydroxyde de strontium en quantité supérieure ou égale à 2 moles par mole de composé de formule (II),
 au reflux de l'eau,
 pendant au moins 5 heures,
 puis que l'on filtre le précipité obtenu à chaud,
 15 que l'on lave le gâteau obtenu avec de l'eau bouillante,
 pour conduire, après séchage de la poudre ainsi obtenue, au composé de formule (I) et à ses hydrates.

4. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la quantité de méthanol utilisé dans la synthèse du composé de formule (III) est comprise entre 1 et 3 ml par gramme de composé de formule (IV).
- 5 5. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 2, ou 4, caractérisé en ce que la température de réaction entre les composés de formule (IV) et (V) est inférieure à 50°C.
6. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 4 ou 5, caractérisé en ce que le temps de réaction au reflux entre le composé de formule (VI) et le soufre est compris entre 1 h 30 et 3 h.
- 10 7. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la quantité de carbonate de potassium utilisé dans la synthèse du composé de formule (II) est comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
8. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 7, caractérisé en ce que la quantité de composé de formule (VII) est comprise entre 2 et 3 moles par mole de composé de formule (III).
- 15 9. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, ou 6 à 8, caractérisé en ce que le volume initial de solvant organique utilisé pour la réaction du composé de formule (III) avec le composé de formule (VII) est compris entre 6 et 12 ml par gramme de composé de formule (III).
- 20 10. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, ou 6 à 9, caractérisé en ce que le solvant organique utilisé pour la réaction du composé de formule (III) avec le composé de formule (VII) est l'acétone ou l'acétonitrile.
11. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, ou 6 à 10, caractérisé en ce que le cosolvant utilisé pour l'isolement du composé de formule (II) est le

méthanol.

- 5
12. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, ou 6 à 11, caractérisé en ce que le composé de formule (II) obtenu a une pureté chimique supérieure à 98 %.
13. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 ou 3, caractérisé en ce que la quantité d'eau utilisée pour la réaction du composé de formule (II) avec l'hydroxyde de strontium est supérieure ou égale à 8 ml par gramme de composé de formule (II).
- 10
14. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 13, caractérisé en ce que la quantité d'hydroxyde de strontium est comprise entre 2 et 2,5 moles par mole de composé de formule (II).
15. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1, 3, ou 7. à 14, caractérisé en ce que R représente le groupement méthyle et R' représente un groupement méthyle ou éthyle.

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260399

Vos références pour ce dossier (facultatif)		12911-P3	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02/11763	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveau procédé de synthèse industriel du ranélate de strontium et de ses hydrates			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		VAYSSE-LUDOT	
Prénoms		Lucile	
Adresse	Rue	150, route de Rançon	
	Code postal et ville	76490	SAINT-WANDRILLE-RANCON (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LECOUVE	
Prénoms		Jean-Pierre	
Adresse	Rue	93, rue du Docteur Vigné	
	Code postal et ville	76000	LE HAVRE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		LANGLOIS	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	3, allée du Bassin	
	Code postal et ville	76210	SAINT JEAN DE LA NEUVILLE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Le 24 septembre 2002 Sylvie LE GUELIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets			